

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 3 月 8 日 (08.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/15525 A1

- (51) 国際特許分類: A01N 1/02, C07D 487/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05731
- (22) 国際出願日: 2000 年 8 月 24 日 (24.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/244250 1999 年 8 月 31 日 (31.08.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森下靖雄 (MORISHITA, Yasuo) [JP/JP]; 〒371-0033 群馬県前橋市国領町 2-22-13-403 Gunma (JP). 竹吉 泉 (TAKEYOSHI, Izumi) [JP/JP]; 〒371-0854 群馬県前橋市大渡町 1-16-1-2-A Gunma (JP). 吉成大介 (YOSHINARI, Daisuke) [JP/JP]; 〒371-0037 群馬県前橋市上小出町 3-51-10-B102 Gunma (JP).
- (54) Title: ORGAN PRESERVATIVES
- (54) 発明の名称: 臓器保存剤
- (57) Abstract: Reagents having an excellent effect of preserving organs *in vitro*. Organ preservatives characterized by containing as the active ingredient an MAPK inhibitor and/or an interleukin-1 (IL-1) and/or tumor necrosis factor (TNF) production inhibitor.
- (57) 要約:

- (74) 代理人: 弁理士 田伏英治 (TABUSHI, Eiji); 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島 2 丁目 1 番 6 号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 01/15525 A1

本発明は、生体外の臓器保存効果を有する優れた試薬を提供する。

MAPK 阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする臓器保存剤を提供する。

明細書

臓器保存剤

5 技術分野

本発明は、mitogen-activated protein kinase (MAPK) 阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする臓器移植手術における生体外の臓器保存剤に関するものであり、医療の分野で利用される。

背景技術

インターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害活性を有する化合物はWO 92/12154、EP 531901 A2、WO 94/19350等で知られている。さらに、WO 94/19350の実施例28に開示の化合物である7-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルグリオキシロイル-8-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジン・硫酸塩にp 38 MAPK阻害作用を有することが予想されることが、Y. Otani et al., Transplantation Proceedings, 31, 1010-1011 (1999) で知られている。しかしながら、これらの化合物が、臓器移植手術における生体外の臓器保存剤として有用であることは知られていなかった。

本発明は、肺、肝臓、心臓、腎臓、消化器（例えば、脾臓、小腸など）、脳などの臓器移植のために摘出された臓器を保存するのに

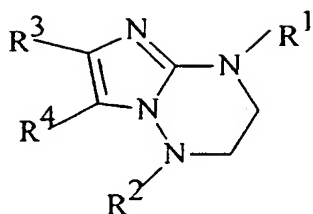
有効な臓器保存剤を提供することを目的となされたものである

発明の開示

- 5 本発明者が前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、本発明は臓器保存液中にMAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤を含有することにより、摘出した移植用臓器の劣化を防ぐことにより移植用臓器のviabilityを保つことができ、なおかつ生体外の
- 10 臓器保存時間を有意に延長するという実験結果及び肝移植時の生存率が向上するという実験結果から、臓器保存剤として有効であるとの新たな知見に基づき本発明を完成した。

- すなわち、本発明はMAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする臓器保存剤である。
- 15

- MAPK阻害剤の好適な例としてはp38 MAPK阻害剤またはstress activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SARK/JNK) MAPK阻害剤などが挙げられる。インターロイキン-1 (IL-1) の産生阻害剤の好適な例としてはインターロイキン-1 β (IL-1 β) の産生阻害剤などが挙げられる。腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤の好適な例としては、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) の産生阻害剤などが挙げられる。さらにMAPK阻害剤
- 20 および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤の好適な化合物としては、式：
- 25



5

「式中、 R^1 は水素、低級アルキルまたはアシル、

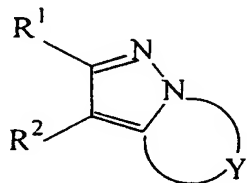
R^2 は水素、またはアシル、

R^3 は適当な置換基を有していてもよいアリール、または適当な置換基を有していてもよい複素環基、および

10

R^4 は適当な置換基を有していてもよい複素環基、複素環式（低級）アルキル、複素環式チオ、または複素環スルフィニルをそれぞれ意味する。」で示されるWO 92/12154（この公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする）記載の化合物およびその塩、

15 式：

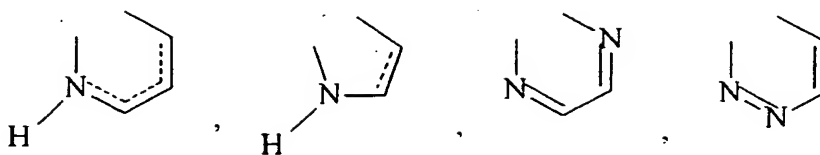


20

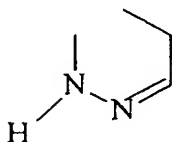
「式中、 R^1 は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基、

R^2 は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基、

25 Yはそれぞれ適当な置換基を有していてもよい



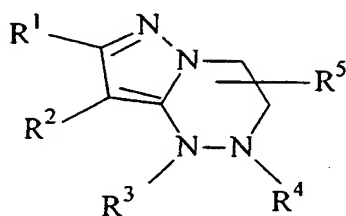
5 および



10 (各式中、

----- は単結合または二重結合を意味する。) から選ばれる二価の基、をそれぞれ意味する」で示される EP 5 3 1 9 0 1 A 2 (この公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする) 記載の化合物およびその塩、

15 3. 式:



20

「式中、R¹は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基であり、

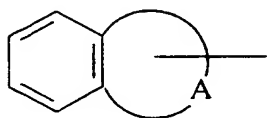
R²は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基であり、

25 R³は水素またはアシルであり、

R⁴は水素、低級アルキル、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキル- (低級)アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、保

護されたカルボキシ（低級）アルキル、適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル、アル（低級）アルケニル、橋かけ三環式アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、アシルまたは式

5



（ここに、Aは低級アルキレンである）の基であり、

R⁵は水素または低級アルキルである」で示されるWO 94/193

10 50（この公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする）記

載の化合物およびその塩（より好ましくは7-（4-フルオロフェニル）-2-フェニルグリオキシロイル-8-（ビリジン-4-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン・硫酸塩である）などが挙げられるが、これらに限定される

15 ものではなく、公知のあるいは新規なMAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1（IL-1）および/または腫瘍壊死因子（TNF）の産生阻害剤を本発明に使用することが出来る。

MAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1（IL-1）および/または腫瘍壊死因子（TNF）の産生阻害剤として例示した
20 上記の公知化合物は上記文献に記載の方法または慣用の方法により製造することが出来る。

さらに、MAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1（IL-1）および/または腫瘍壊死因子（TNF）の産生阻害剤に不斉炭素原子による立体異性体が存在する場合、各々の立体異性体および
25 それらの混合物も本発明におけるMAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1（IL-1）および/または腫瘍壊死因子（TNF）の産生阻害剤に包含される。

上記化合物 1, 2, 3 の適当な塩としては、慣用の無毒性塩が挙げられ、それらとしては、無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩；有機塩基との塩、たとえば有機アミン塩（たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩など）；無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩など）、有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩（たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）；塩基性または酸性アミノ酸（たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩などの、塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

15 上記化合物 1, 2, 3 は、水、エタノール、グリセロールなどと溶媒和物を形成することができ、このような溶媒和物も本発明の M A P K 阻害剤および/またはインターロイキン-1 (I L - 1) および/または腫瘍壊死因子 (T N F) の産生阻害剤に含まれる。

本発明の M A P K 阻害剤および/またはインターロイキン-1 (I L - 1) および/または腫瘍壊死因子 (T N F) の産生阻害剤は、生体外の臓器保存剤の有効成分として有用である。

上記臓器保存剤は、摘出後の移植用臓器を保存するために保存液の状態で用いることができ、例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、クエン酸緩衝液などの生理的に許容される緩衝液や等張化液などに、有効成分である上記臓器保存剤を 1 種または 2 種以上を溶解して調整することが出来る。

好ましくは、従来より移植用臓器の保存液として臨床的に用いら

れている、ユーロコリンズ液（Euro-Collins液）、USP 4879283号、USP 4873230号（これら2つの公報を引用し、これをもって、本明細書の一部とする）に開示されているウィスコンシン大学（University of Wisconsin）溶液（UW液）またはスタンフォード溶液（Stanford Solution）等に上記臓器保存剤を1種または2種以上溶解して調整するのが好ましい。

本発明の臓器保存剤の使用量は取り出した臓器の種類、大きさ、保存の状態などにより異なるが、通常、その有効成分であるMAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1（IL-1）および/または腫瘍壊死因子（TNF）の産生阻害剤を、最終濃度が保存液中0.1 $\mu\text{g/ml}$ ~ 300 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に、好ましくは5 $\mu\text{g/ml}$ ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲になるよう調整して使用される。

実施例

以下、試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

試験例1： 持続冠灌流保存法を用いての臓器保存効果の検討

試験方法

10 ~ 15 Kgの雑種成犬11組を用いた。静脈麻酔・気管内挿管後人工呼吸管理とした。右第4肋間開胸後、ドナー犬の心拍出量（CO）、左室圧（LVP）、左室圧一次微分値（左室圧の増加率と減衰率： $\pm LVdp/dt$ ）を測定した。4℃のG1K液で心停止を得、4℃のUniversity of Wisconsin（UW）液で冠血管床をwashout後、心臓を摘出し群馬大学式冠灌流装置（Journal of Japan Surgical Society 99（7）：469, 1998；または Journal of Therapy Vol. 80. No. 12

、76-77, 1998 参照)を用いて12時間保存した。実験
 を対照群(CP群、n=6)と試験化合物添加群(FR群、n=5
)に分け、灌流液には両群とも4℃のUW液を用い、冠灌流量は3
 0~50 ml/hrに維持した。FR群には灌流液に試験化合物を2
 5 0 mg/Lの濃度で添加した。保存終了後、体外循環(CPB)下に
 同所性に移植した。再灌流1時間後に全例CPBから離脱した。C
 PB離脱2時間後(すなわち再灌流3時間後)にCVP 10 mmg
 、Dopamine(DOA) 5 μ g/kg/min投与下にCO、LVP
 、 \pm LVdp/dtを測定し、心摘出前値に対する変化率で2群間を
 10 比較した。

試験化合物

7-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルグリオキシロイル-
 8-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラ
 ゴロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン・硫酸塩(WO94/19350の実
 15 施例28に開示の化合物)

試験結果

表 1

	CPB 離脱 2 時間後	
	CP 群	FR 群
CO	99 \pm 13	178 \pm 29 *
LVP	93 \pm 14	121 \pm 9
LVdp/dt	117 \pm 35	187 \pm 35
-LVdp/dt	63 \pm 6	152 \pm 45 *

Mean \pm SEM

* p < 0.05

表 1 から明らかなように、CPB 離脱 2 時間後の CO 及び -LV
 dp/dt はいずれも FR 群が CP 群と比較して有意に (P < 0.0

5) 高値であった。他の値は、2群間で有意差はなかったが、C P群では時間経過に伴い血行動態が低下したのに比べ、F R群では血行動態の著明な低下を認めなかった。

5 試験例2： 肝移植時の保存液への添加物としての臓器保護効果の検討

試験方法

体重200～260gの雄性 Lewisラットを用い、同所性肝移植モデルとした。イソフルレン麻酔下に、大動脈より4℃のUniversity of Wisconsin(UW)液100ml / kgラット体重を注入して灌流後、ドナーの肝臓を摘出した。摘出肝臓は4℃のUW solution 40mlを満たした容器中で30時間保存した。同様の麻酔を用いて、レシビエントにドナーの肝臓を、two-cuff法（肝上部下大静脈を連続縫合で、肝下部下大静脈及び門脈をカフを用いて吻合する）を用いて同所性に移植した。肝動脈の再建は行わなかった。総胆管は内チューブにて吻合した。ドナー肝臓を移植直前に4℃のリンゲル液中に移し、門脈より4℃のリンゲル液25 ml / kgラット体重をゆっくり注入して、UW液をドナー肝臓より除いた。実験を対照群と治療群に分け、治療群では上記の全てのUW液に試験化合物を60mg / Lの濃度で添加した。10日間生存率を比較した（n=14～15）。また、移植1時間後の血清ALT値及びLDH値、移植6時間後の肝組織血流量（移植前の値に対する%）を比較した（n=6～7）。また、Western blotting法により移植30分及び60分後の肝組織中の一定蛋白重量あたりの活性型p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)の量を比較した（n=4）。P38 MAPKの量は、各測定時点における対照群の平均値を1とし、これに対する比で表した。

試験化合物：7-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルグリオキシロイル

-8-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン・硫酸塩 (WO 94/19350の実施例28に開示の化合物)

試験結果:

5 〈表2〉

	10日間生存率	移植後1時間後		移植後6時間後
		ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	肝組織血流量(%)
対照群	1/15 (6.67%)	792±82	15948±1107	38±7
治療群	7/14 (50%) **	547±38 **	12651±638 *	59±8 *

*p<0.05

**p<0.01

Mean±SEM

〈表3〉

	移植30分後	移植60分後
	活性型p38 MAPK	活性型p38 MAPK
対照群	1.00±0.09	1.00±0.10
治療群	0.63±0.15 *	0.46±0.09 *

*p<0.05

Mean±SEM

10 表2が示すように、10日間生存率は治療群が対照群に比べて有意に良好であった。移植1時間後の血清ALT及びLDH値はともに治療群が対照群に比べて有意に低値であった。移植6時間後の肝組織血流量は治療群が対照群に比べて有意に高値であった。また、表3が示すように、移植30分及び60分後の肝組織中のp38 MAPKの活性化は、治療群では対照群に比べて有意に抑制されていた。

15 試験例3：毒性試験

試験化合物(10mg/kg)をラット(一群 雌雄各5匹)に1日1回週7日2週間経口投与したが途中死亡例は認められなかった。

発明の効果

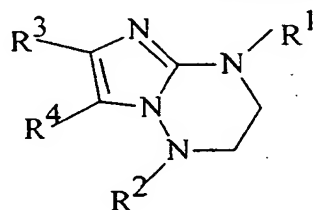
臓器保存液中にMAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤を含有することにより、摘出した移植用臓器の劣化を防ぐことにより移植用臓器のviabilityを保つことができ、生体外の臓器保存時間を有意に延長するという実験結果及び肝移植時の生存率が向上するという実験結果から、MAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤は臓器保存剤として有効である。

請求の範囲

1. MAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1)
) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤を有効成分と
 5 して含有することを特徴とする臓器保存剤。

2. MAPK阻害剤が p38 MAPK阻害剤であり、インターロイキン-1 (IL-1) の産生阻害剤がインターロイキン-1 β (IL-1 β) の産生阻害剤であり、腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤が、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) の産生阻害剤である請求
 10 項1記載の臓器保存剤。

3. MAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1)
) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤が、式：



15

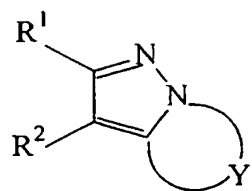
「式中、R¹は水素、低級アルキルまたはアシル、

R²は水素、またはアシル、

R³は適当な置換基を有していてもよいアリール、または適
 20 当な置換基を有していてもよい複素環基、および

R⁴は適当な置換基を有していてもよい複素環基、複素環式
 (低級) アルキル、複素環式チオ、または複素環スルフィニルをそ
 れぞれ意味する。」で表される化合物およびその塩である請求項1
 または2記載の臓器保存剤。

25 4. MAPK阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1)
) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤が、式：

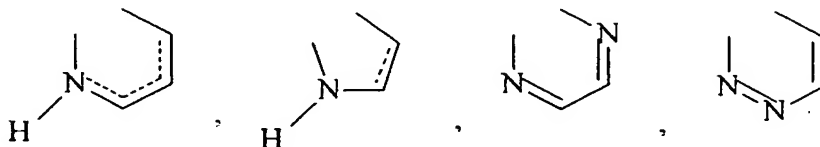


5 「式中、 R^1 は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基、

R^2 は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基、

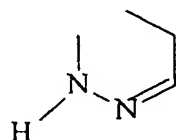
Yはそれぞれ適当な置換基を有していてもよい

10



および

15



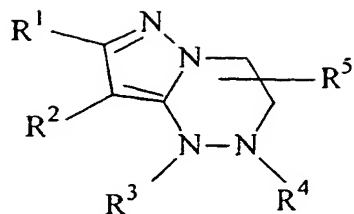
(各式中、

は単結合または二重結合を意味する。) から選ばれる二

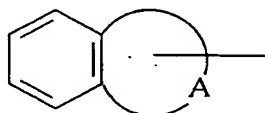
20 価の基、をそれぞれ意味する」で表される化合物およびその塩である請求項 1 または 2 記載の臓器保存剤。

5. MAPK 阻害剤および/またはインターロイキン-1 (IL-1) および/または腫瘍壊死因子 (TNF) の産生阻害剤が、式：

25



- 5 「式中、 R^1 は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基であり、
 R^2 は適当な置換基を有していてもよいアリールまたは適当な置換基を有していてもよい複素環基であり、
 R^3 は水素またはアシルであり、
- 10 R^1 は水素、低級アルキル、シクロ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキルー（低級）アルキル、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル、適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル、アル（低級）アルケニル、橋かけ三環式アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、アシル
- 15 または式



- （ここに、 A は低級アルキレンである）の基であり、
- 20 R^5 は水素または低級アルキルである」で表される化合物およびその塩である請求項 1 または 2 記載の臓器保存剤。
6. 化合物が 7-（4-フルオロフェニル）-2-フェニルグリオキシロイル-8-（ピリジン-4-イル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジンおよびその
- 25 塩である請求項 5 記載の臓器保存剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A01N1/02, C07D487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A01N1/02, C07D487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CURRIN, R. T., et al., "Protection by Carolina rinse solution, acidotic pH, and glycine against lethal reperfusion injury to sinusoidal endothelial cells of rat livers stored for transplantation" Transplantation, 1996, Vol. 62, No. 11, pp.1549-1558, especially, p.1556; Table 6	1,2 3-6
X Y	OIDA, T. et al., "The effect of NG-monomethyl -L-arginine (L-NMMA) on orthotopic liver transplantation in rats", Nichidai Igaku Zasshi, 1995, Vol.54, No.12, pp.745-50, especially, pp.748-749	1,2 3-6
Y	JP, 6-502178, A (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.), 10 March, 1994 (10.03.94), page 5, upper left column, line 3 to upper right column, line 7 & WO, 9212154, A1	3
Y	EP, 531901, A2 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.), 17 March, 1993 (17.03.93), page 3, lines 1 to 53 & EP, 531901, A3 & US, 5356897, A	4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
16 October, 2000 (16.10.00)

Date of mailing of the international search report
31 October, 2000 (31.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05731

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>& CA, 2077732, A1 & CN, 1070404, A & HU, 65204, A & JP, 6-287188, A & JP, 7-088386, B2 & US, 5478827, A & JP, 7-252256, A & US, 5624931, A</p> <p>US, 5670503, A (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.), 23 September, 1997 (23.09.97), Column 1, line 10 to Column 2, line 11</p> <p>& CN, 1120840, A & JP, 8-507056, A & EP, 686156, A1 & WO, 9419350, A1 & IL, 108562, A & CA, 2156919, A1 & AU, 681625, B & HU, 70832, A</p>	5,6